

Т.Г.ВАСИЛЬЕВА, Е.А.КОЧЕТКОВА

## Особенности обмена кальция и фосфора у детей раннего возраста

*В настоящем обзоре систематизированы последние достижения в изучении механизмов метаболических остеопатий у детей раннего возраста. Обсуждаются этиология, факторы риска, диагностические критерии, а также способы профилактики и лечения этих нарушений.*

**Features of the calcium and phosphorus metabolisms in children of early age.** T.G.VASILYEVA (Regional Center for Motherhood and Childhood Protection, Vladivostok), E.A.KOCHETKOVA (Vladivostok State Medical University).

*In the present review recent achievements in studying the mechanisms of metabolic osteopathies in children of early age are systematized. Etiology, risk factors, diagnostic criteria, as well as ways of preventive maintenance and treatment of these disorders are discussed.*

Во всех странах мира происходит неуклонный рост заболеваний, обусловленных нарушением кальций-фосфорного обмена. В первую очередь это касается патологии костно-мышечной системы. Актуальность проблемы отражает тот факт, что ВОЗ объявила 2000–2010 гг. «декадой борьбы с заболеваниями костей и суставов» [7].

Истоки широкого распространения данной патологии лежат в детском возрасте. Низкая минеральная плотность костной ткани регистрируется у 29–59%, а замедление темпов созревания скелета – у 70% школьников [9]. В структуре заболеваний костно-мышечной системы у детей и подростков нарушения осанки составляют 51,3%, плоскостопие – 34,2, сколиоз – 11,2, остеохондроз – 3,4%. Критическими этапами для формирования генетически запрограммированного пика костной массы являются первые три года жизни ребенка и период полового созревания.

Состояние костной ткани – показатель, отражающий качество общего развития ребенка, его функциональный статус, уровень общего здоровья. Несвоевременная диагностика метаболических нарушений кости приводит к необратимым изменениям скелета, юношескому остеопорозу, сколиозу. Между тем, по результатам опросов, выполненных в США, значительная часть врачей не знает о распространенности, факторах риска, методах профилактики и лечения данной категории заболеваний [18]. Приморский край по уровню общей и первичной заболеваемости артритом детей и подростков считается неблагоприятным регионом. Системная разработка данной проблемы в крае только начинается.

### Костный рост

Метаболизм кости характеризуется двумя разнонаправленными процессами: формированием новой костной ткани остеобластами и резорбцией (разрушением) старой

---

ВАСИЛЬЕВА Татьяна Геннадьевна – кандидат медицинских наук (Краевой клинический центр охраны материнства и детства, Владивосток), КОЧЕТКОВА Евгения Анатольевна – доктор медицинских наук (Владивостокский государственный медицинский университет).

костной ткани остеокластами. Ремоделирование кости начинается внутриутробно [7, 13] и продолжается непрерывно в течение всей жизни [9]. В детском возрасте параллельно с ремоделированием происходит линейный рост костей, т.е. образование новых костных единиц. Удлинение кости осуществляется за счет площадки ростового хряща, а ее расширение – путем минерализации скелета. Костный баланс в каждом цикле данного процесса остается положительным. В первые месяцы и годы жизни наряду с интенсивным ростом скелета наблюдается многократная перестройка структуры костной ткани.

Между первым и вторым месяцем внутриутробного развития плод увеличивается в длину почти в три раза. В течение четырех кварталов первого года жизни ребенка прирост длины тела каждый месяц составляет соответственно 3, 2,5, 1,5–2 и 1 см. Суммарный рост за первый год жизни равен примерно 25, второй – 12–13, третий – 7–8 см. В последующем скорость роста стабилизируется на уровне 5–6 см в год [5].

Высокие темпы роста и одновременное интенсивное гистологическое ремоделирование делают костную ткань ребенка чувствительной к неблагоприятным воздействиям. У детей первых лет жизни нарушения заключаются в уменьшении плотности и твердости костной ткани, что ведет к увеличению гибкости костей, склонности их к деформациям [2].

Костная ткань выполняет не только опорную, но и метаболическую функцию, участвуя в регуляции обмена Са и Р. На долю минеральных компонентов приходится 60–70% от общей массы зрелой кости. Кортикальная кость на 80–90%, а трабекулярная на 15–20% кальцифицированы [3]. Оценка уровня метаболизма Са и Р в повседневной клинической практике производится по их концентрации в крови. В норме у детей концентрация общего кальция в сыворотке крови колеблется в пределах 2,3–2,8, а неорганического фосфора – 1,3–1,8 ммоль/л. Более 90% Са и 70% Р находится в костях в виде неорганических солей [4]. Ионизированные (активные) формы Са и Р составляют соответственно 50 и 55%, связанные с белками (преимущественно с альбумином) – 30 и 10%, органический Са в виде комплекса с лактатом, бикарбонатом, фосфатом, сульфатом – 20%, а Р, связанный с комплексами (натрием, кальцием, магнием), – 35% [7, 11, 13]. В костной ткани Са присутствует в соединении с фосфатом в виде оксипатита, откуда он может быть мобилизован во вне- и внутриклеточную жидкость.

### **Регуляция обмена кальция и фосфора**

Основными регуляторами обмена Са в организме являются паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитриол (активная форма витамина D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) и кальцитонин. ПТГ и витамин D оказывают на обмен Са активирующее, а кальцитонин – ингибирующее действие. Концентрация Са в плазме крови поддерживается с высокой точностью. При изменении ее на 1% вся система, регулирующая кальций-фосфорный обмен, активизируется, чтобы восстановить нормальный гомеостаз. Гипокальциемия немедленно стимулирует синтез ПТГ, который усиливает выведение Са из костной ткани в кровь и резорбцию Са из клубочкового филтратата. Кроме того, под его влиянием уменьшается реабсорбция Р в почечных канальцах и ускоряется биосинтез кальцитриола в почках [3, 10, 21]. Параллельно ПТГ стимулирует образование остеокластов и их пролиферацию, вызывает увеличение в остеокластах внутриклеточного Са, ингибирует синтез коллагена, остеокальцина, щелочной фосфатазы. ПТГ – фактор быстрого реагирования на угрожающую гипокальциемию. При выраженном дефиците Са на эндостально-трабекулярной поверхности посредством ПТГ стимулируется резорбция кости для поддержания нормального уровня ионизированного Са во внеклеточной жидкости. Высокий уровень ПТГ может привести к снижению концентрации Р в экстраклеточной жидкости, в результате этого ингибируется минерализация матрикса и развиваются рахитические изменения костей при нормальном уровне витамина D [7, 13].

Гомеостатическое действие витамина D также направлено на восстановление сниженного уровня Са в крови, но в сравнении с ПТГ оно реализуется медленнее. Витамин D поступает в организм двумя путями: через кожу, где синтезируется под влиянием ультрафиолетового облучения в холекальциферол (D3), и через желудочно-кишечный тракт в виде эргокальциферола (D2), содержащегося в пище. В организме в результате ферментного гидроксилирования происходит образование активного метаболита витамина D-кальцитриола, который через действие на тканевые и клеточные VDR-рецепторы участвует в регуляции кальций-фосфорного обмена. Основной функцией кальцитриола является активация абсорбции Са в кишечнике и его транспортировки в межклеточную жидкость [21]. Механизм этого эффекта состоит в индукции синтеза Са-связывающего протеина энтероцитами. Кроме того, витамин D оказывает на кость анаболическое действие, стимулируя всасывание фосфатов, чем способствует созреванию матрикса и его минерализации.

В условиях гипокальциемии витамин D временно увеличивает резорбцию костной ткани, активизируя образование остеокластов из гемопоэтических предшественников и усиливая их дифференцировку. Он способствует всасыванию Са в кишечнике и его реабсорбции в почках, повышая тем самым уровень Са в крови. При нормокальциемии витамин D активирует деятельность остеобластов и снижает резорбцию костной ткани. Кроме того, активные метаболиты витамина D регулируют синтез тканевых факторов роста, коллагена I и матриксных белков. Известно, что кальцитриол влияет на различные виды обмена, воздействуя на экспрессируемые в тканях и клетках VDR-рецепторы [17, 19]. Таким образом, витамин D не только регулирует кальциевый гомеостаз, важнейшей частью которого является костная ткань как основное депо Са в организме, но и стимулирует постоянно протекающие в ней процессы формирования и резорбции.

У детей раннего возраста, особенно на первом году жизни, чаще развивается экзогенный гиповитаминоз D, связанный с недостаточным его поступлением с пищей. Нередко дефицит витамина D обусловлен нарушениями процессов образования его активных метаболитов [15].

Кальцитонин (пептидный гормон, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы) является прямым антагонистом ПТГ. Изменение соотношения между их продукцией обеспечивает баланс активирующих и ингибирующих стимулов, контролирующих уровень Са в крови и костной ткани. Кальцитонин подавляет активный выход Са из клеток, обеспечивает его переход в неионизированную форму, тормозит поступление в кровь как минеральных, так органических компонентов кости. Под его влиянием происходит угнетение реабсорбции солей Са, Na, K, Mg, фосфатов в почечных канальцах и стимулируется образование кальцитриола. Кальцитонин ингибирует резорбцию кости, подавляя функционирование остеокластов и процесс их образования из предшественников в костном мозге, а также активируя остеобласты и синтез коллагена [7].

### **Нарушения обмена кальция и фосфора**

Причины, вызывающие снижение уровня Са в крови, многочисленны. К ним относится дефицит витамина D (недостаточное поступление с пищей, нарушение всасывания в кишечнике, подавление биосинтеза активных форм), несбалансированное содержание в пище неорганических фосфатов и магния, недостаточная выработка паратиреоидного гормона (транзиторная гипофункция паращитовидных желез у новорожденных, врожденная гипоплазия и аплазия паращитовидных желез, семейный гипопаратиреоз, идиопатический гипопаратиреозит, травматическое повреждение паращитовидных желез) [8, 12].

В число факторов риска входят генетическая и конституциональная предрасположенность (резистентность рецепторов к витамину D, врожденные дефекты синтеза коллагена,

генетически детерминированные рахитоподобные заболевания, низкие темпы физического развития), отклонения в состоянии здоровья матери во время беременности и лактации (гестоз, хронические заболевания, нерациональное питание), заболевания ребенка (эндокринопатии, дистрофии, синдром нарушенного кишечного всасывания, заболевания крови), нерациональное вскармливание ребенка в различные возрастные периоды, нарушение всасывания Са и Р в кишечнике, расстройство обмена Са и Р между кровью и костной тканью, дисбаланс в реабсорбции Са и Р в почечных канальцах (врожденные и приобретенные нефропатии, хроническая почечная недостаточность) [13, 14, 15, 20].

Наиболее существенное влияние на генетическую программу построения кости оказывают факторы питания. В отличие от Р, количество Са в современной диете ограничено [9, 11, 16]. Оптимальная суточная потребность в Са составляет у новорожденных и у детей до 6 мес жизни 400 мг, у детей в возрасте от 6 мес до 1 года – 600 мг, от 1 года до 5 лет – 800 мг.

Другим по важности фактором, модулирующим генетическую программу формирования костной ткани, по-видимому, следует считать напряжение кальций-фосфорного обмена при беременности. У 17% женщин с физиологически протекающей беременностью за 2–3 мес до родов проявляются неспецифические симптомы гипокальциемии (парестезии, судорожный синдром, боли в костях, выпадение зубов и пр.), при этом в 28,2% случаев снижается минеральная плотность костной ткани. Нарушение кальций-фосфорного обмена во время беременности отражается на состоянии костной ткани не только женщин, но и развивающегося плода. У 7,8% здоровых рожениц появляются дети с симптомами недостаточной минерализации костной ткани [10]. При осложненном течении беременности нарушения обмена Са и Р, как и резорбции костной ткани, оказываются более выраженными. У половины женщин регистрируется дефицит содержания Са в организме и сниженные показатели минеральной плотности костной ткани, в 37,5% случаев рождаются дети с остеопеническим синдромом.

Оптимальным источником кальция у детей первого года жизни является грудное молоко. В нем имеется необходимое для организма ребенка соотношение солей Са и Р (2:1), что способствует лучшему их усвоению. Женское молоко, однако, не обеспечивает полностью потребности активно растущего грудного ребенка в витамине D, а у недоношенных детей – также в Са и Р [2, 6]. У детей старшего возраста основными источниками Са служат молочные продукты.

Наиболее яркими проявлениями нарушений кальций-фосфорного обмена у детей являются изменения костной ткани, обусловленные метаболическими остеопатиями: остеомалация, остеопороз (остеопения), остеонидная гиперплазия. Остеомалация – деминерализация костного вещества без выраженного изменения в матриксе, сопровождающаяся размягчением костей. Морфологическим субстратом остеомалации является повышенное количество неминерализованного остеоида. Остеопороз – системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением ее микроархитектоники, что приводит к хрупкости кости и увеличивает риск переломов [11]. Остеопения – снижение костной плотности до 2,5 стандартных отклонений от нормативных показателей пика костной массы. У детей раннего возраста наиболее часто возникает остеомалация, тогда как у подростков – остеопороз.

В раннем возрасте нарушение Са–Р обмена лежит в основе рахита, несовершенного остеогенеза, спазмофилии, гипервитаминоза D.

Младенческий рахит – это обменное заболевание детей первых двух лет жизни, обусловленное временным несоответствием между потребностью растущего организма в Са, Р и недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку в организм ребенка [2, 4]. Рахит диагностируется у 50–70% детей первого года жизни, он чаще развивается вследствие экзогенного и эндогенного дефицита витамина D. У недоношенных детей рахит в основном

обусловлен дефицитом Са и Р (остеопения маловесных детей). В отношении дефиниций рахита мнения на сегодняшний день неоднозначны. Наиболее вероятно, что жесткая связь костных изменений у младенцев с дефицитом витамина D отсутствует и рахит следует рассматривать скорее как полиэтиологическое заболевание. Соответственно, в отношении данной болезни предлагается использовать термин остеопатия младенцев или обязательно указывать тип рахита [2, 6].

Несовершенный остеогенез – системное заболевание скелета, связанное с аномалией костеобразования. Диагноз обычно устанавливается с рождения. Клинические признаки: тонкие слабые кости, множественные деформации и контрактуры вследствие переломов длинных трубчатых костей и ребер, синдром «голубых склер», разболтанные суставы, ото-склероз. Для несовершенного остеогенеза характерен положительный кальциевый баланс. На рентгенограммах определяется нормальная прозрачность костной ткани, костные перекладины тонкие и редкие, губчатая кость имеет ячеистое строение, кортикальный слой тонок. При этом заболевании наблюдаются патологические переломы.

Спазмофилия (*tetania rhachitica*) – нарушение кальций-фосфорного обмена у детей грудного возраста, проявляющееся приступами локальных и генерализованных тонических судорог или повышенной нервно-мышечной возбудимостью. В основе спазмофилии лежит уменьшение уровня кальция в крови, вызванное гипофункцией паращитовидных желез на фоне полигиповитаминоза.

Кроме гипокальциемии, у детей раннего возраста диагностируется повышение уровня Са в крови. В большинстве случаев оно развивается из-за передозировки витамина D (гипервитаминоз D). Другие причины гиперкальциемии, описанные у взрослых, среди детей раннего возраста встречаются редко. Гипервитаминоз D может приводить к серьезным, а порой необратимым нарушениям со стороны органов и систем детского организма.

В настоящей статье обобщена информация о серьезных последствиях нарушений кальций-фосфорного обмена у детей раннего возраста. В последние годы заболевания костно-мышечной системы наблюдаются у значительной части детей и подростков, что превращает проблему из медицинской в социальную. Приходится констатировать, что практическая медицина не может противостоять быстрому распространению данной патологии среди детей, между тем упущенные возможности своевременной профилактики наблюдаемых отклонений детерминируют разрастание масштабов процесса на последующих возрастных этапах. Активное обращение врачей к данной теме, выявление групп риска, внедрение современных методов диагностики и лечения позволит качественно решить эту проблему.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнов О.Ю., Кочеткова Е.А., Васильева Т.Г. Состояние костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена у подростков с нарушением осанки // Тихоокеан. мед. журн. 2004. № 4. С. 58–61.
2. Демин В.Ф. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста // Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии в педиатрии: X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2004. С. 75–92.
3. Зоткин Е.Г., Мазуров В.И. Роль кальция и витамина D в глобальной профилактике остеопороза и остеопоротических переломов // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12, № 7. С. 476–478.
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Профилактика рахита у детей // Лечащий врач. 2003. № 1. С. 56–58.
5. Котова С.М., Карлова Н.А., Максимцева И.М., Жорина О.М. Формирование скелета у детей и подростков в норме и патологии. СПб., 2002. 49 с.
6. Неудахин Е.В., Агейкин А.В. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе // Педиатрия. 2003. № 4. С. 95–98.
7. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение: пер. с англ. СПб.: БИНОМ: Невский диалект, 2000. 560 с.
8. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Подходы к профилактике и лечению остеопороза // Лечащий врач. 2005. № 4. С. 31–35.

9. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11, № 27. С. 1554–1556.
10. Щербавская Э.А., Антоненко Ф.Ф. Остеопенический синдром в акушерстве. Владивосток: Дальнаука, 2004. 272 с.
11. Bachrach L.K. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence // Trends Endocrinol. Metab. 2001, Janu. Vol. 12, N 1. P. 22–28.
12. Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow – up study / R. Ujhelyi, A. Treszl, B. Vasarhelyi et al. // Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004. Vol. 38, N 4. P. 401–406.
13. Cassidy J.T. Osteopenia and osteoporosis in children // Clinical and Experimental Rheumatology. 1999. N 17. P. 245–250.
14. Conway S. Osteoporosis in cystic fibrosis // J. Cystic Fibr. Vol. 2, N 4. 2003. P. 161–162.
15. Dambacher M.A., Kranich M., Neff M., Schaech E. Can a fast bone loss in osteoporosis patients be stopped with vitamin D metabolites // Word Congr. on osteoporosis. Satellite Symp. «New aspects in therapy with active vitamin D derivatives». Amsterdam, 1996. P. 24–28.
16. Dietary guidance for healthy children ages 2 to 11 years // J. Americ. Dietetic Association. 2004. Apr. Vol. 104, N 4. P. 660–677.
17. Eisman J.A. Genetics of osteoporosis // Endocr. Rev. 1999. N 20. P. 788–804.
18. Fleming R., Patrick K. Osteoporosis prevention: pediatricians, knowledge, attitudes, and counseling practices // Preventive Medicine. 2002. N 34. P. 411–421.
19. Mann V., Ralston S.H. Meta-analysis of *COL1A1Sp1* polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture // Bone. 2003. June. Vol. 32, N 6. P. 711–717.
20. Sheth Raj D. Bone health in pediatric epilepsy // Epilepsy and Behavior. 2004. Vol. 5, N 2. P. 30–35.
21. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? // Br. J. Nutr. 2003. Vol. 89. P. 552–572.